

Daphmanidin A 型生物碱 AB 环骨架的合成研究

莫秀芳, 唐培

(重庆大学药学院(创新药物研究中心), 重庆 401331)

摘要: Daphmanidin A 型生物碱是一类具有重要生理活性的虎皮楠生物碱, 其具有复杂的六环稠合骨架、新颖的双环[2.2.2]辛烷环核心结构以及 6~9 个手性中心。本研究对 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱的 AB 环骨架构建进行初步探索, 利用极性反转反应顺利由硝基烷 **11** 制得酰胺 **9**, 随后的酸介导关环以 45% 的收率得到发生关环和进一步芳香化的氧化吲哚 **15**。虽然没有得到期望的 AB 骨架二烯化合物 **8**, 但这一发现为氧化吲哚化合物的不对称合成提供了一条新思路。

关键词: 药物化学; 虎皮楠生物碱; Daphmanidin A; 极性反转; 氧化吲哚

中图分类号: R914.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-2850(2017)23-2628-06

Synthetic studies toward the AB ring system of Daphmanidin A type alkaloids

MO Xiufang, TANG Pei

(School of Pharmaceutical Sciences and Innovative Drug Research Centre, Chongqing University, Chongqing 401331, China)

Abstract: Daphmanidin A type Daphniphyllaceae alkaloids possess an complex hexacyclic system, a central bicyclo[2.2.2]octane core and 6-9 stereogenic centers, which display a remarkable range of biological activities. Herein, we describe the preliminary studies toward the AB ring system of Daphmanidin A type Daphniphyllaceae alkaloids. Using umpolung approach, amide **9** was successfully generated from nitroalkane **11**. However, subsequent acid mediated ring-closure provided oxoindole **15** in 45% yield, resulting from a cyclization/aromatization procedure. Although the desired AB bicyclic system diene **8** was unsuccessfully synthesized, this strategy opened a new pathway for the asymmetric synthesis of oxoindole compounds.

Key words: medicinal chemistry; Daphniphyllaceae alkaloid; Daphmanidin A; umpolung; oxoindole

0 引言

虎皮楠科 (Daphniphyllaceae) 系被子植物金缕梅纲, 只有交让木 (*Daphniphyllum*) 一属, 约三十多种, 分布于亚洲东南部。在我国有 10 种, 主要分布于长江以南的四川、云南、贵州、广西、广东等省^[1]。虎皮楠科植物的主要化学成分虎皮楠生物碱具有多变、复杂、新颖的多环结构和重要的生物活性, 如肿瘤细胞抑制活性。到目前为止, 已从虎皮楠科植物中分离得到超过 210 种生物碱, 化学家们按照这些生物碱的骨架特性将其大致分为了 22 类^[2-3]。虎皮楠生物碱多样的化学结构和复杂的立体化学性质使针对该类化合物的全合成研究成为有机合成化学领域的热点和难题, 因此开展虎皮楠生物碱的全合成研究对深入了解该类化合物的结构特性和生物活性有很好的学术意义。近年来, 除 Daphniphylline 和

基金项目: 重庆大学大型仪器设备开放基金 (201512150098, 201606150054)

作者简介: 莫秀芳 (1992—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 天然产物全合成

通信联系人: 唐培, 副教授, 主要研究方向: 天然产物全合成. E-mail: tangpei@cqu.edu.cn

Secodaphniphylline 型虎皮楠生物碱，研究者们对其他骨架类型也进行了大量的合成研究，报道了许多巧妙的环系骨架构建方法，为众多类型虎皮楠生物碱的全合成研究奠定了坚实的基础^[4-10]。

2002 年至 2009 年间，KOBAYASHI 等报道了 5 个 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱（如图 1 所示）：Calyciphylline N (1)^[11]、Daphmanidin A (2)^[12]、Daphtenidine C (3)^[13]、Daphmanidin E (4) 和 Daphmanidin F (5)^[14]，它们都具有复杂的六环稠合骨架、新颖的双环[2.2.2]辛烷环核心结构以及多个手性中心，因此该类生物碱的全合成是合成有机化学领域的一大挑战。此外，Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱还显示出重要的生理活性，其中 Daphtenidine C 具有抑制淋巴瘤细胞的活性，而 Daphmanidin E 和 Daphmanidin F 则表现出了中等的血管舒张活性。

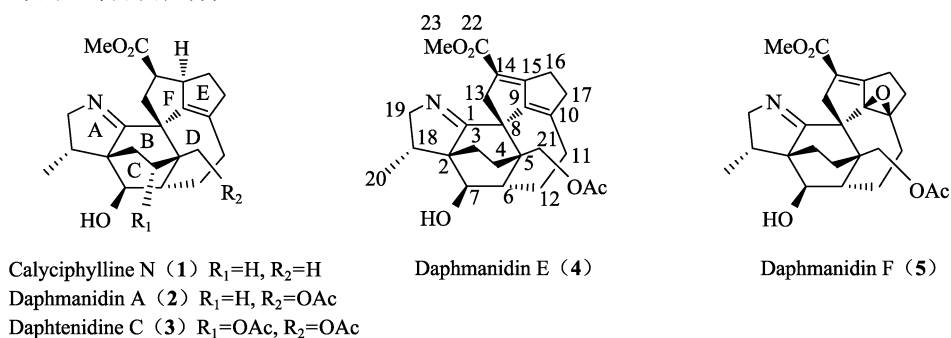


图 1 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱

Fig. 1 Daphmanidin A type Daphniphyllaceae alkaloids

Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱的骨架结构类似于 Yuzurimine、Daphnezomine F、Daphniglaucin A、Calyciphylline C 和 Calyciphylline G 型虎皮楠生物碱，因此开展 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱的全合成研究，不仅具有重要的有机合成意义，还能为 Yuzurimine、Daphnezomine F、Daphniglaucin A、Calyciphylline C 和 Calyciphylline G 型虎皮楠生物碱的全合成提供重要的实践基础。为此，本文开展了 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱的全合成研究。如图 2 所示，以 Calyciphylline N (1) 为合成目标，按照既定思路，AB 双环骨架二烯化合物 8 与亲双烯体 7 可通过 Diels-Alder 反应合成 ABC 三环核心骨架 6，而化合物 8 可由酰胺 9 经酸作用下的环化得到。2010 年，SHEN 等^[15]报道了 α -溴代硝基烷和胺在 *N*-碘代丁二酰亚胺、碳

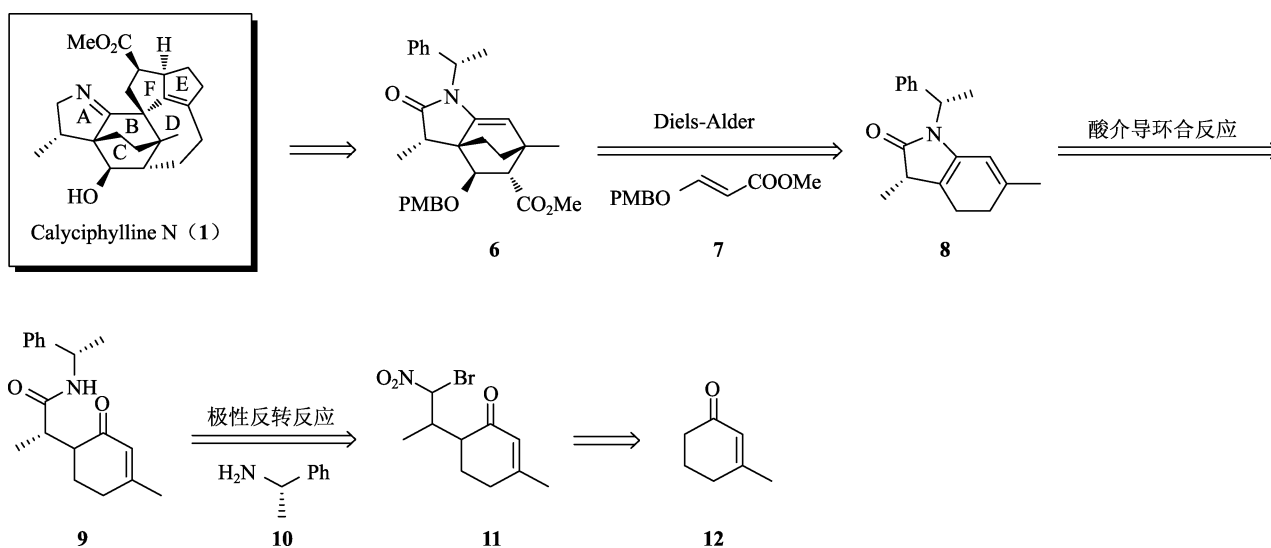
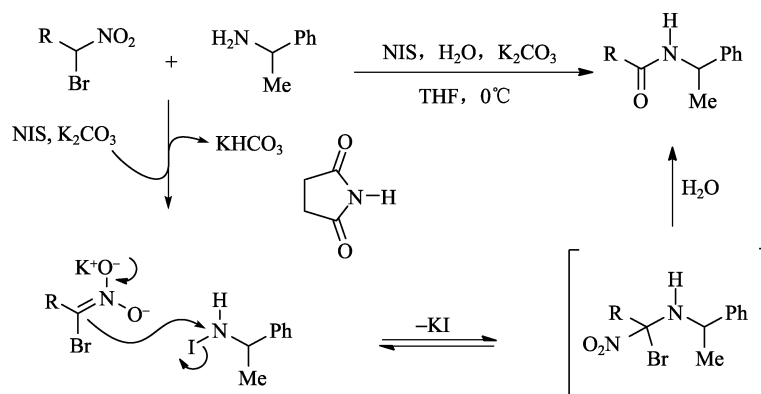


图 2 三环骨架的合成策略

Fig. 2 Synthetic strategies of tricyclic system

酸钾和水这一温和体系下可形成新的碳氮键得到酰胺化合物, 这一新颖转化可能涉及了极性反转的过程(如图3所示)。受此启发, 本文中的关键中间体酰胺 **9** 可由 α -溴代硝基烷 **11** 与(*S*)-1-苯乙胺 **10** 经上述极性反转反应制得, 这样在引入氮原子的同时也引入了手性因素, 以便于进行不对称合成。而 α -溴代硝基烷 **11** 可由商品化的 3-甲基环己烯酮 **12** 制备得到。



注: NIS 为 *N*-碘代丁二酰亚胺, 下同

图3 由 α -溴代硝基烷合成酰胺化合物^[15]

Fig. 3 Amide compounds synthesis from α -bromo nitroalkane^[15]

1 结果与讨论

首先进行 α -溴代硝基烷 **11** 的合成, 以 3-甲基环己烯酮 **12** 为起始原料(如图4所示), 在强碱二异丙基氨基锂(lithium diisopropylamide, LDA)的作用下, 与 1-硝基丙烯 **13** 顺利发生 Michael 加成, 以 76% 的收率得到一对硝基烷混合物 **14**[dr(非对映比)=4.4:1]. 然后用甲醇钠和溴素处理, **14** 顺利发生溴代生成 α -溴代硝基烷 **11** (81%). 参照 SHEN 等^[15]的方法, α -溴代硝基烷 **11** 与(*S*)-1-苯乙胺 **10** 在 *N*-碘代丁二酰亚胺、碳酸钾和水的作用下顺利发生极性反转反应, 以中等收率(61%)生成碳氮键偶联产物酰胺 **9**.

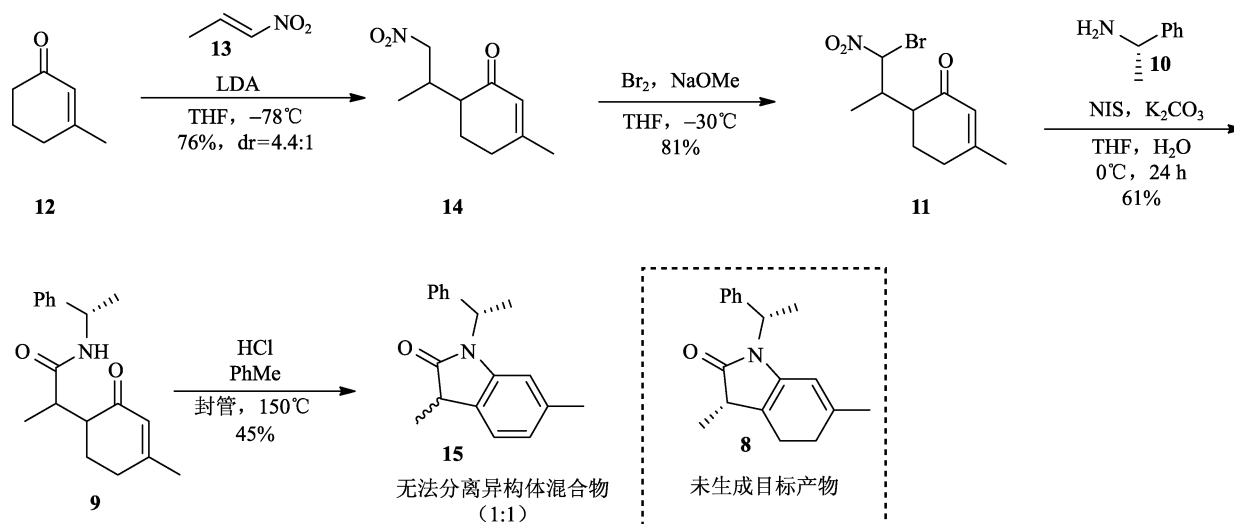


图4 AB 环骨架的合成研究

Fig. 4 Synthetic studies of AB ring system

成功制备得到酰胺 **9** 后, 开始着手进行环合反应的尝试。如表 1 所示, 对反应条件进行了筛选: 在乙酸(HOAc)、三氟乙酸(CF₃COOH)、对甲苯磺酸(TsOH)和三氟乙酸酐((CF₃CO)₂) (序号 1、2、3、

4、6、7) 作用下, 尝试了室温和加热, 反应均未发生; 而将盐酸和底物 **9** 溶于甲苯中, 置于封管中加热至 150℃, 能够以 45% 的收率分离得到发生了环合和芳香化的产物氧化吡啶 **15** (序号 5), 且以一对无法分离的等量异构体混合物形式存在, 并未观察到目标产物二烯化合物 **8** 的生成 (如图 4 所示)。而在甲苯中用对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (PPTS) 处理, 底物 **9** 同样发生环化和进一步氧化, 生成化合物 **15** (序号 8)。氧化吡啶 **15** 的生成, 推测应是反应体系中存在的氧气使环合产物进一步发生氧化的结果。随后, 将溶剂进行严格脱气后再进行该反应, 遗憾的是仍未得到目标产物, 只观察到随反应时间延长原料逐渐分解。氧化吡啶骨架不仅广泛存在于许多具有重要生理活性的生物碱类天然产物中, 而且还被认为是发现新型药物先导化合物的优势结构, 而该方法可以为氧化吡啶骨架的不对称合成提供一条新思路^[16-18]。

表 1 环合反应的反应条件筛选
Tab. 1 Conditions screening of cyclization reaction

序号	酸	当量	溶剂	温度/℃	时间/h	收率/%
1	AcOH	1	PhMe	110	7	0
2	AcOH	2	PhMe	150	1	0
3	CF ₃ COOH	2	CH ₂ Cl ₂	室温	1	0
4	CF ₃ COOH	2	PhMe	150	1	0
5	HCl	1	PhMe	150	1	45
6	TsOH	1	PhMe	150	1	0
7	(CF ₃ CO) ₂	1	PhMe	150	1.5	0
8	PPTS	1	PhMe	70~80	1.5	30

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

所用试剂均为分析纯, 采用通常方法进行干燥和纯化。四氢呋喃 (THF) 使用前经过钠/二苯甲酮除水处理; 二氯甲烷使用前经过氯化钙除水处理。薄层色谱分别采用 10% 磷钼酸/乙醇、I₂、高锰酸钾溶液和荧光进行显色观察。所用无水溶剂均严格按照标准方法进行除水、除氧处理。反应按实验条件要求在惰气 (N₂ 或 Ar) 保护下进行, 并用薄层层析 (thin layer chromatography, TLC) 跟踪检测。柱层析硅胶 (200~300, 300~400 目) 和 TLC 硅胶 (GF254) 为青岛海洋化工厂产品, 所用溶剂和药品均为分析纯或化学纯。核磁共振氢谱和碳谱采用 Agilent-400MR DD2 核磁共振仪测定, 四甲基硅烷 (tetramethylsilane, TMS) 为内标, 溶剂为 CDCl₃, 单位为 ppm。

2.2 化合物 14 的合成

在 -78℃ 及 N₂ 保护下, 向溶有化合物 **12** (5 mmol, 550 mg) 的四氢呋喃 (10 mL) 中加入 LDA (6 mmol, 1.5 mol/L, 4 mL), 并在此温度下搅拌 2 h。然后滴加溶有化合物 **13** (7.5 mmol, 652 mg) 的四氢呋喃溶液 (6 mL), -78℃ 条件下继续反应 1 h, 反应液呈现黄色。注入饱和氯化铵 (6 mL), 移至室温, 加入乙酸乙酯及氯化钠溶液各 10 mL, 分液后, 水层用乙酸乙酯萃取 2 次 (20 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品 1.0 g, 过柱分离 (石油醚: 丙酮=20:1, 体积比), 得产物 749 mg, 产率 76%, dr=4.4:1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.83 (s, 1H), 4.46~4.33 (m, 2H), 3.06 (dt, 1H, *J*=6.8, 12.0 Hz), 2.35 (s, 1H), 2.24 (dt, 1H, *J*=4.4, 12.4 Hz), 2.02~1.94 (m, 5H), 1.87~1.77 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, *J*=6.8 Hz)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 198.6, 161.9, 126.6, 79.6, 47.1, 31.2, 30.6, 24.1, 23.6, 14.2。

2.3 化合物 11 的合成

依次将化合物 **14** (1.86 mmol, 336 mg) 和甲醇钠 (4.84 mmol, 261 mg) 加入反应瓶中, 10 mL 甲醇溶解, 置于 -30°C 中, 缓慢滴入溴素 (2.79 mmol, 143 μL) 的甲醇溶液 (5 mL), 30 min 后, 此温度下加入氯化钠溶液 (2 mL)、二氯甲烷 (10 mL) 及硫代硫酸钠溶液 (1 mL), 移至室温, 再加入氯化钠溶液 (15 mL) 及二氯甲烷 (15 mL), 分液后水层继续用二氯甲烷萃取 3 次 (20 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后过柱 (石油醚:乙酸乙酯=10:1, 体积比), 得到化合物 **11**, 产量 388 mg, 产率 81%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.40 (d, 1H, $J=4.4$ Hz), 5.93 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 5.89 (s, 1H), 3.34~3.28 (m, 1H), 3.20~3.14 (m, 1H), 2.75~2.71 (m, 1H), 2.48~2.32 (m, 6H), 2.29~2.25 (m, 1H), 2.10~2.06 (m, 1H), 1.97 (d, 8H, $J=5.6$ Hz), 1.89~1.77 (m, 5H), 1.04 (d, 3H, $J=4.4$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J=4.8$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.9, 197.3, 162.2, 162.1, 126.7, 126.4, 87.2, 84.8, 47.0, 46.8, 37.8, 30.9, 30.8, 24.2, 24.0, 23.8, 22.8, 12.7, 11.9.

2.4 化合物 13 的合成

将化合物 **11** (0.27 mmol, 74 mg) 溶于四氢呋喃 (1.35 mL), 加入水 (0.324 mmol, 24 μL), 置于 0°C 下, 注入 **12** (0.324 mmol, 42 μL), 然后依次加入 *N*-碘代丁二酰亚胺 (0.27 mmol, 61 mg) 及碳酸钾 (0.54 mmol, 75 mg), 反应体系插入 1 根 12 号针头, 使反应体系与大气相通。在此温度下继续搅拌 24 h 后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液 (3 mL) 及氯化钠溶液 (3 mL), 再加入乙酸乙酯 (5 mL), 分液后水层用乙酸乙酯萃取 3 次 (5 mL), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=10:1 \rightarrow 2:1, 体积比), 得到产物 **13**, 产量 47 mg, 产率 61%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.30 (m, 4H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.23 (s, 0.5H), 6.15 (s, 0.5H), 5.83 (m, 1H, $J=7.2$ Hz), 5.13~5.07 (m, 1H), 2.97~2.93 (m, 0.5H), 2.85~2.81 (m, 0.5H), 2.70 (dt, 0.5H, $J=9.6$, 3.2 Hz), 2.61 (dt, 0.5H, $J=9.2$, 3.2 Hz), 2.43~2.24 (m, 2H), 2.17~2.13 (m, 0.5H), 2.10~2.07 (m, 0.5H), 1.93 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.75~1.65 (m, 1H), 1.48 (dd, 3H, $J=4.4$, 3.2 Hz), 1.07 (dd, 3H, $J=4.8$, 4.4 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.2, 199.9, 175.2, 175.0, 162.4, 162.3, 143.7, 128.5, 127.0, 126.5, 126.4, 126.1, 48.6, 48.5, 48.2, 39.1, 38.7, 31.4, 31.3, 24.6, 24.4, 24.1, 21.9, 21.8, 13.6, 13.2.

2.5 关环尝试

方法一: 将化合物 **13** (0.07 mmol, 20 mg) 溶于甲苯 (2 mL), 加入盐酸 (0.07 mmol, 6 μL), 150°C 条件下封管反应 1 h, 旋干, 粗品用制备薄层色谱 (石油醚:乙酸乙酯=4:1, 体积比) 提纯, 得到化合物 **15** (8 mg).

方法二: 在 N_2 保护下, 将化合物 **13** (0.088 mmol, 25 mg)、对甲苯磺酸吡啶鎓盐 (0.1 mmol, 25 mg) 溶于干燥的甲苯 (1 mL), 置于 $70\sim 80^{\circ}\text{C}$ 油浴中搅拌, 1.5 h 后冷却, 加入饱和碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 粗品用制备薄层色谱 (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 体积比) 提纯, 得到化合物 **15** (7 mg).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.23 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.34 (s, 1H), 5.87~5.80 (m, 1H), 3.51~3.42 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.50 (t, 3H, $J=7.6$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 179.0, 142.0, 139.5, 137.3, 128.6, 127.3, 126.6, 123.2, 122.5, 111.5, 49.0, 48.8, 40.3, 42.1, 21.8, 16.3, 16.2, 16.1, 15.8.

3 结论

本文对 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱的 AB 环骨架构建进行了初步探索, 以 3-甲基环己烯酮 **12** 为

原料, 通过 Michael 加成和溴代制得 α -溴代硝基烷 **11**, 再利用极性反转反应顺利制得酰胺 **9**, 但随后酸介导的环合反应只得到了发生进一步芳香化的氧化吲哚 **15**. 虽然没有得到期望的 AB 双骨架二烯化合物 **8**, 但以上研究结果为 Daphmanidin A 型虎皮楠生物碱的合成奠定了基础, 也为氧化吲哚化合物的不对称合成提供了一条新思路, 而针对 Daphmanidin A 型生物碱的合成探索和相关氧化吲哚化合物的不对称制备仍在继续进行。

[参考文献] (References)

- [1] 李震宇, 郭跃伟. 虎皮楠生物碱研究进展[J]. 有机化学, 2007, 27 (5): 565-575.
LI Z Y, GUO Y W. Progress in the study of *Daphniphyllum* alkaloids[J]. Chin. J. Org. Chem., 2007, 27(5): 565-575. (in Chinese)
- [2] KOBAYASHI J, MORITA H. The *Daphniphyllum* alkaloids[J]. The Alkaloids: Chemistry and Biology, 2003, 60: 165-205.
- [3] KOBAYASHI J, KUBOTA T. The *Daphniphyllum* alkaloids[J]. Nat. Prod. Rep., 2009, 26: 936-962.
- [4] DENMARK S E, BAI AZITOV R Y. Tandem double-intramolecular [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroalkenes. Studies toward a total synthesis of daphnilactone B: piperidine ring construction[J]. J. Org. Chem., 2006, 71(2): 593-605.
- [5] DENMARK S E, BAI AZITOV R Y, NGUYEN S T. Tandem double intramolecular [4+2]/[3+2] cycloadditions of nitroalkenes: construction of the pentacyclic core structure of daphnilactone B[J]. Tetrahedron, 2009, 65(33): 6535-6548.
- [6] COLDHAM I, BURRELL A J M, GUERRAND H D S, et al. Cascade cyclization, dipolar cycloaddition to bridged tricyclic amines related to the *Daphniphyllum* alkaloids[J]. Org. Lett., 2011, 13(6): 1267-1269.
- [7] COLDHAM I, WATSON L, ADAMS H, et al. Synthesis of the core ring system of the yuzurimine-type *Daphniphyllum* alkaloids by cascade condensation, cyclization, cycloaddition chemistry[J]. J. Org. Chem., 2011, 76(7): 2360-2366.
- [8] BÉLANGER G, BOUDREAULT J, LÉVESQUE F. Synthesis of the tetracyclic core of daphnilactone B-type and yuzurimine-type alkaloids[J]. Org. Lett., 2011, 13(23): 6204-6207.
- [9] TROST B M, LAM T M. Development of diamidophosphite ligands and their application to the palladium-catalyzed vinyl-substituted trimethylenemethane asymmetric [3+2] cycloaddition[J]. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134(28): 11319-11321.
- [10] DARSES B, MICHAELIDES I N, SLADOJEVICH F, et al. Expedient construction of the [7-5-5] all-carbon tricyclic core of the *Daphniphyllum* alkaloids daphnilongeranin B and daphniyunnine D[J]. Org. Lett., 2012, 14(7): 1684-1687.
- [11] YAHATA H, KUBOTA T, KOBAYASHI J. Calyciphyllines N-P, alkaloids from *Daphniphyllum calycinum*[J]. J. Nat. Prod., 2009, 72(1): 148-151.
- [12] KOBAYASHI J, UENO S, MORITA H. Daphmanidin A, a novel hexacyclic alkaloid from *Daphniphyllum teijsmanii*[J]. J. Org. Chem., 2002, 67(18): 6546-6549.
- [13] KUBOTA T, MATSUNO Y, MORITA H, et al. Daphtenidines A-D, new *Daphniphyllum* alkaloids from *Daphniphyllum teijsmanii*[J]. Tetrahedron, 2006, 62(20): 4743-4748.
- [14] MORITA H, ISHIOKA N, TAKATSU H, et al. Daphmanidins E and F, alkaloids from *Daphniphyllum teijsmanii*[J]. J. Nat. Prod., 2006, 69(3): 418-420.
- [15] SHEN B, MAKLEY D M, JOHNSTON J N. Umpolung reactivity in amide and peptide synthesis[J]. Nature, 2010, 465(7301): 1027-1033.
- [16] YE N, CHEN H Y, WOLD E A, et al. Therapeutic potential of spirooxindoles as antiviral agents[J]. ACS Infect. Dis., 2016, 2(6): 382-392.
- [17] AI J T, LÜ M, LI X, et al. Synthesis, anti-lung cancer activity and molecular docking study of 3-methylene-2-oxindoline-5-carboxamide derivatives[J]. Med. Chem. Res., 2017: 1-10.
- [18] KAUR M, SINGH M, CHADHA N, et al. Oxindole: a chemical prism carrying plethora of therapeutic benefits[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 123: 858-894.